

Kaj Blennow, professor, överläkare, institutionen för klinisk neurovetenskap, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Mölndal
kaj.blennow@neuro.gu.se

Cornel Popa, medicine kandidat, läkarprogrammet, Göteborgs universitet

Abdullah Rasulzada, medicine kandidat, läkarprogrammet, Göteborgs universitet

Lennart Minthon, docent, överläkare, neuropsykiatriska kliniken, Universitetssjukhuset MAS, Malmö, Lunds universitet

Anders Wallin, professor, överläkare, institutionen för klinisk neurovetenskap, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Mölndal

Henrik Zetterberg, med dr, biträdande forskare, ST-läkare i klinisk kemi, institutionen för klinisk neurovetenskap, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Sahlgrenska, Göteborg

Starka belägg för att proffsboxning leder till kroniska hjärnskador

Ju fler slag mot huvudet under en boxares karriär, desto större är risken

II Proffsboxning är förbjuden i Sverige sedan 1970 enligt lagen om förbud mot professionell boxning (1969:612). Sedan dess har proffsboxning varit ett stående tema i den politiska dagordningen i riksdagen, där risken för hjärnskador debatterats. Regeringen tillsatte 2001 en utredning om professionell boxning och andra kampidrotter. I utredningen »Kampidrott i fokus« (SOU 2003:24) föreslår Britt Solberg att lagen om förbud mot professionell boxning upphävs och ersätts av en reglering med krav på tillstånd från polismyndigheten för tävlingar i kampidrotter där slag eller sparkar riktade mot huvudet är tillåtna. Kravet på tillstånd från just polisen har dock kritiserats i remissrundan, vilket lett till att hela processen avstannat, och innan en proposition kan läggas fram för riksdagen måste sannolikt utredningen omarbetas.

Proffsboxning debatteras också i dagspressen, t ex skriver Solberg i en debattartikel i DN den 10 oktober 2004 att »kampidrotter där utövarna utdelar slag eller sparkar mot varandra närmast är att betrakta som uppvisningar i skicklighet och koordination«. Även i Läkartidningen ses inlägg där kampsporten K1 – som går ut på att slå, knäa och sparka sin motståndare i huvudet eller på kroppen – beskrivs som en »medryckande« sport mellan »gentlemän och äkta sportsmän« där inte »så mycket som näsblod« behöver uppstå [1].

Vi har gjort en sammanfattning av den medicinska litteraturen om hjärnskador vid boxning. Vi har inte för avsikt att ta ställning för eller emot (proffs)boxningens vara eller inte vara, utan vill endast försöka ge en objektiv och opartisk genomgång av litteraturen. På grund av de olika regelverken inom amatör- respektive proffsboxning har vi konsekvent delat upp resonemanget. Från vetenskaplig synpunkt ser vi också boxning som en intressant modell för att studera sambandet mellan en känd skademekanism (upprepede hjärntrauman) och de morfologiska och neurokemiska förändringar som kan uppkomma.

Boxningens historia

Boxning är en av de äldsta sporterna, härstammande från antikens Grekland, där man funnit vaser med målningar föreställande boxare. Sporten omnämns också av Homeros i Iliaden. Boxning introducerades vid de 23:e olympiska spelen år 688 f Kr och återfinns beskriven ända fram till 399 e Kr. Box-

Sammanfattat



Sambandet mellan boxning och hjärnskador debatteras flitigt både i riksdagen och i dagspressen. I denna artikel granskas den medicinska litteraturen om sambandet mellan boxning och kroniska hjärnskador; och en summering görs av det som är känt om kliniska symtom, diagnostik, typ av skador och skademekanismer.

Sammanfattningsvis finns det starka belägg i litteraturen för att proffsboxning kan leda till kroniska hjärnskador, men däremot inga stöd för att amatörboxning leder till ens lättare former av hjärnskador. I vilken omfattning andra kampsporter som kickboxning och K1, där även sparkar mot huvudet är tillåtna, leder till hjärnskador är fullständigt okänt.

Vi sammanfattar också de intressanta likheterna i patofysiologin mellan kroniska hjärnskador hos boxare och Alzheimers sjukdom.

Kunskapsprov



Hur noga har du läst artikeln?
Kunskapsprov för denna artikel finns på www.lakartidningen.se

ning introducerades på nytt i mitten av 1700-talet av Jack Broughton i England. Broughton grundade en boxningsskola och organiserade matcher inför publik, han skrev även ett första regelverk: »Broughton's code«.

År 1866 grundade John Chambers och markisen av Queensberry »the Amateur Athletic Club« och utarbetade »Queensberry-reglerna« med boxhandskar, tidsbestämda ronder, tio sekunders räkning vid knockout och förbud mot



Figur 1. Bilden till vänster visar amatörboxning: SM-final i weltervikt 2004 mellan Naim Terbutnja och Daniel Hartvig. De båda bilderna till höger visar proffsboxning: match mellan Paolo Roberto, Sverige, och Sebastian Lujan, Argentina, på Åland 2003. Roberto är medvetslös (bilden längst till höger) efter det att Lujan i andra rondan fått in en slagserie som avslutades med en kraftig högerkrok. Roberto hade tidigare tagit räkning två gånger under matchen.

FOTO (SAMTLIGA BILDER): ARNE FORSELL, BILDBYRÅN, HÄSLEHOLM

brottnings. Reglerna gäller i princip fortfarande. Reglerna ledde till att sporten blev legalt accepterad, och 1904 kom boxning med på OS-programmet. Svenska boxningsförbundet grundades 1919.

Boxningsregler

Amatörboxningen organiseras av »L'Association Internationale de Boxe Amateur« (AIBA), medan det inom professionell boxning finns flera organisationer där »International Boxing Federation« (IBF), »World Boxing Association« (WBA), »World Boxing Council« (WBC) och »World Boxing Organization« (WBO) är de mest framträdande.

Det finns flera skillnader i regelverket mellan amatör- och proffsboxning (Tabell I). Inom amatörboxning kan matchen stoppas av domaren, s k referee stops contest (RSC), vilket används då matchen är mycket ojämn för att bespara den ena boxaren onödiga slag (Tabell I). Inom proffsboxning kan s k teknisk knockout (TKO) dömas då matchen är mycket ojämn, vilket dock används betydligt mer sällan än RSC. För detaljerad information se <<http://www.aiba.net>> samt <<http://www.wbaonline.com>>.

Hjärnskador vid boxning

Hjärnskador vid boxning delas upp i akuta och kroniska. Till allvarliga akuta hjärnskador räknas t ex subduralhematom och kortikala kontusioner [2]. Sedan 1920-talet har över 850 dödsfall, vanligen på grund av subduralhematom [2], inträffat inom boxningen. Det bör dock nämnas att antalet dödsfall

är betydligt lägre än inom sporter som fallskärmshoppning, bergsklättring, sportdykning och hästkapplöpning [3].

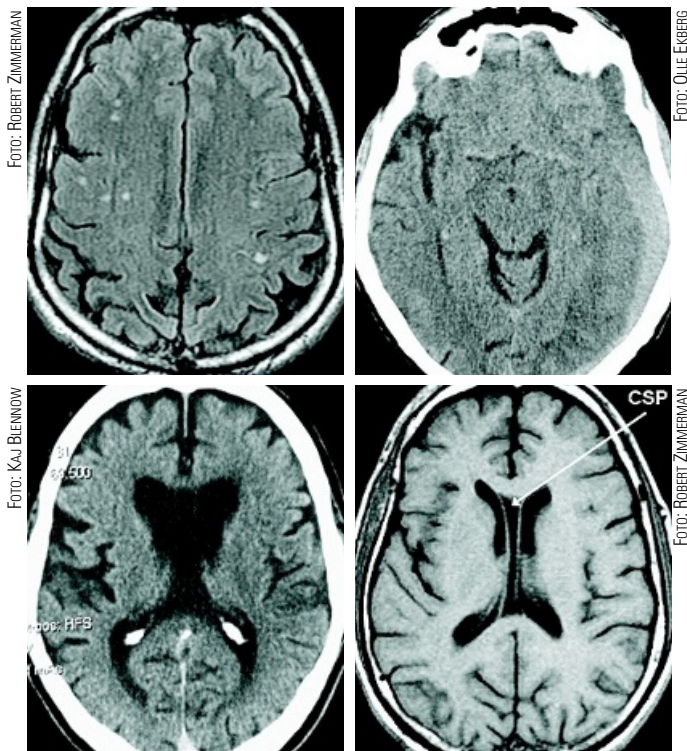
Till akuta hjärnskador räknas även knockout, då boxaren faller medvetslös till golvet efter en träff mot huvudet (Figur 1). Medvetlösheten beror på den hjärnskakning som slaget utlöser och som resulterar i en omedelbar, kraftig störning av nervcellernas funktion [4]. Neurokemiskt ses en abrupt frisättning av excitatoriska neurotransmittorer och ett okontrollerat utflöde av kalium från cellerna, vilket triggar en kraftig störning i glukosomsättningen [5].

Efter en knockout, eller efter ett antal träffar som inte lett till knockout, kan en boxare bli »groggy«. Med termen avses försämrad uppmärksamhet eller nedsatt medvetandegrad, försämrad koordination, förlängsammade rörelser och minskad muskeltonus [4, 5]. Det neurokemiska underlaget är en mitokondriell dysfunktion med nedsatt oxidativ metabolism, minskat cerebralt blodflöde samt störd axonal funktion [5]. Boxaren får svårare att försvara sig, och den minskade tonusen i nackmuskulaturen leder till att kommande träffar resulterar i en kraftigare acceleration av huvudet och därigenom ökad risk för allvarliga hjärnskador [3, 6]. Dessutom är nervcellernas metabolism störd, vilket leder till en kraftigt ökad känslighet för hjärnskador vid nya slag mot huvudet [7].

Kronisk hjärnskada hos boxare, »punch drunk syndrome« beskrevs 1928 av Martland [8]. Syndromet har också kallats »dementia pugilistica« [9], och flera slangtermer såsom »goofy«, »slug nutty«, »cuckoo« och »slaphappy« [2], eller den svenska varianten »punchig«, beskriver symtomatologin

Tabell I. Utdrag ur regler för amatör- respektive proffsboxning. För detaljerad regelbeskrivning se <<http://www.aiba.net>> samt <<http://www.wbaonline.com>>.

	Amatörboxning	Proffsboxning
Antal ronder	4 ronder à 2 min med 1 min vila mellan ronderna.	World Boxing Association (WBA): I titelmatch 12 ronder à 3 min med 1 min vila mellan ronderna. I huvudmatch 10 ronder och i förmatch för presumtiv huvudmatchboxare 8 ronder.
Huvudskydd	Obligatoriskt.	Används inte.
Handskar	284 g. Särskilda regler avseende fördelning av vikt mellan stoppning och läder.	Lätt flugvikt upp till weltervikt: 227 g. Weltervikt till tungvikt: 284 g.
Matchen avbryts	Knockout (KO): Då en boxare golvas och är oförmögen att fortsätta matchen inom 10 s. Referee stops contest (RSC): RSC på grund av allmänt överläge, då den ene boxaren får mycket stryk. RSC-H, då en boxare får flera hårda slag mot huvudet, och domaren bedömer det olämpligt att fortsätta matchen. Vid tre nedslagningar i samma rond döms automatiskt RSC-H. RSC-OC (utklassning). Vid en mycket ojämn match stoppar juryns ordförande matchen vid en poängskillnad på 20 poäng. Gäller inte i sista rondan. RSC på grund av skada, då domaren, efter att ha konsulterat matchläkaren, bryter matchen.	Knockout (KO): Då en boxare golvas och är oförmögen att fortsätta matchen inom 10 s, eller om en boxare slås ned och ramlar ut från ringen och inte är förmögen att komma upp i ringen inom 20 s. Vid tre nedslagningar i samma rond döms automatiskt KO. Teknisk knockout (TKO): Domaren kan bryta matchen om den är så ojämn att det finns risk att den ene boxaren skadas allvarligt om matchen fortsätter. Domaren kan bryta matchen då ene boxaren inte kan fortsätta matchen på grund av skada.



Figur 2. (Upp till vänster) Magnetisk resonanstomografibild av hjärna hos en professionell boxare, bilden visar ett flertal foci med "white matter hyperintensities" med demyelinisering, sannolikt resttillstånd efter axonal skada. (Upp till höger) Magnetisk resonanstomografibild av hjärna med akut vänstersidigt subduralhematom. (Ned till vänster) Datortomografibild av hjärna på en före detta professionell boxare med klinisk bild som vid CTBI-B, bilden visar en relativt kraftig kortikal atrofi samt vidgade ventriklar. (Ned till höger) Magnetisk resonanstomografibild av hjärna hos en professionell boxare med cavum saepti pellucidum (CSP) (pil) samt en lätt kortikal atrofi och lätt vidgade ventriklar.

ganska väl. Vi har valt att använda termen »chronic traumatic brain injury hos boxare« (CTBI-B) [6], vilken är vanligast och som även har fördelen att inte säga något om allvarlighetsgraden av symtomen, dvs även boxare med lätt hjärnskada kan få diagnosen CTBI-B.

Kronisk traumatisk hjärnskada hos boxare – CTBI-B

Skademekanismer. Vid boxning skiljer man mellan två typer av slag mot huvudet, även om de flesta slag naturligtvis är en kombination av dessa former. Ett rakt slag mot ansiktet ger en translationell (linjär) acceleration av hjärnan. Ett svingande slag från sidan mot kinden (krok eller »hook«) eller underifrån mot hakan (»uppercut«) ger en rotationell acceleration [2] och leder till den största påverkan på hjärnvävnaden.

Vid ett slag mot huvudet accelereras detta kraftigt, men på grund av hjärnans tröghet »släpar den efter« skallen, vilket leder till slitningar och sträckningar i själva hjärnvävnaden, framför allt i gränsen mellan de delar av hjärnan som har olika elasticitet [2]. En viktig skademekanism vid traumatisk hjärnskada är därför sk diffus axonal skada (diffuse axonal injury [DAI]) (Figur 2 [upp till vänster]) [10, 11]. DAI kan påvisas i de flesta fall av traumatisk hjärnskada [12], även upprepade mindre hjärntrauman [10, 13, 14], och är sannolikt den vanligaste orsaken till morbiditet efter traumatisk hjärnskada [15].

Den centrala mekanismen vid DAI är en skada på axonernas cytoskelett (neurofilament och mikrotubuli), följt av en degeneration med avlossning av den distala delen av axonet, och

därmed nervterminalerna, från neuronets proximala axon och cytoplasma. Axonet retraheras därvid, svullnar och bildar klotformade uppdrivningar, »axonal retraction balls« [11, 16, 17].

CTBI-B orsakas sannolikt av de sammanlagda skadliga effekterna av upprepade slag mot huvudet [6, 8, 18, 19]. Riskfaktorer för proffsboxare att utveckla CTBI-B är samtliga kopplade till antalet träffar mot huvudet, inkluderande påbörjad boxningskarriär i tonåren, boxningskarriär längre än 10 år, tillbakadragande efter 28 års ålder, stort antal matcher, hög exponering för sparring, högt antal knockout, dålig prestation som boxare samt egenskapen att som boxare tåla många slag utan att knockas [18–23]. Sannolikt leder de upprepade hjärntrauman som en proffsboxare utsätts för under sin karriär till en skada av axoner på och/eller förlust av ett visst antal nervceller. Detta behöver dock inte leda till några påtagliga symtom under karriären, utan först när den nervcells förlust som kommer med åldrandet adderas överskrider hjärnans reservkapacitet och symtomen på CTBI-B debuterar [6].

Prevalens. Det finns inga stora epidemiologiska studier på prevalensen. En 30 år gammal studie fann att prevalensen av grav CTBI-B bland proffsboxare var 17 procent [19], medan en studie från 1997 fann en prevalens på 23 procent [24]. Sannolikt har prevalensen av grav CTBI-B minskat under senare år beroende på ett minskat antal matcher under en karriär som proffsboxare [25].

Prevalensen av CTBI-B är mycket låg hos amatörboxare [6, 23, 25]. I en översiktsstudie av tio studier inkluderande 300 amatörboxare fann man inga tecken på neuropsykologiska störningar [26], och i en svensk studie fann man i neuropsykologiska test inga skillnader mellan före detta amatörboxare med lång (25–180 matcher) respektive kort (<15 matcher) karriär [27]. En prospektiv studie av amatörboxare kunde inte påvisa någon neuropsykologisk försämring under en nioårsperiod [28]. Sannolikt är skillnaden i prevalens av CTBI-B mellan proffs- och amatörboxning en direkt effekt av amatörboxningens regler, som syftar till att minska risken för hjärnskador, inte minst det mindre antalet ronder och domarnas aktiva hållning till att bryta ojämna matcher (Tabell I).

Det bör nämnas att det inte finns några studier av prevalensen vid kampsporter som kickboxning eller K1. Även vid sporter som fotboll och ishockey förekommer huvudtrauman med hjärnskakning vid t ex sammanstötningar och fall. Nickar vid fotboll kan leda till hjärnskakning och även subduralhematom [29]. Den stora mängden nickar under en fotbollskarriär har satts i samband med försämrad kognitiv funktion hos före detta fotbollsspelare, men detta samband har ifrågasatts [29, 30].

Klinisk bild. Den kliniska bilden varierar från fall till fall, talande för flera skadelokalisationer i CNS. Debuten kan sammanfalla med slutet på boxningskarriären, men den kan också komma ett antal år senare. Allvarlighetsgraden varierar från lättare symtom till dementia pugilistica med svår parkinsonism och personlighetsstörning [23, 31]. Symtomen vid CTBI-B kan vara progressiva eller stationära.

Den kliniska bilden (Tabell II) innefattar såväl neurologiska och kognitiva symtom som beteendestörningar [6, 23]. Tidiga neurologiska symtom innefattar lätt dysartri och lätta balanssvårigheter. Senare i förloppet ses ataxi, spasticitet, koordinationsstörning och parkinsonism (Tabell II). Kognitiva störningar innefattar försämrad uppmärksamhet, minnesstörning samt exekutiva symtom (Tabell II). Beteendestörningar innefattar disinhibition, lätt eufori eller mer uttalad hypomani, irriterabilitet och aggressivitet. Paranoida symtom kan förekomma.

Klinisk diagnostik. Eftersom CTBI-B inte är direkt relaterad

Tabell II. Klinisk bild vid kronisk traumatisk, boxningsrelaterad hjärnskada (CTBI-B); symtomen uppvisar en stor variation mellan olika fall [6].

Fas	Typ av symtom	Symtom
Tidiga symtom	Neurologiska	Lätt dysartri. Lätta balanssvårigheter, skärpt Romberg ofta avvikande tidigt. Lätt koordinationsstörning, framför allt i icke-dominanta handen. Lätt parkinsonism med tremor.
	Kognitiva	Nedsatt uppmärksamhet.
	Psykiatriska	Rastlöshet. Emotionell labilitet. Lätt eufori alternativt apati och depressivitet.
Medelsvåra symtom	Neurologiska	Parkinsonism med tremor, rigiditet och bradykinesi. Dysartri. Ataxi.
	Kognitiva	Nedsatt uppmärksamhet. Minnesstörning. Mental förlångsamning. Exekutiva symtom.
	Psykiatriska	Beteendestörning med minskad impuls kontroll, irritabilitet, aggressivitet. Paranoida symtom vanliga, ofta i form av överdriven svartsjuka. Minskat engagemang, spontanitet, apati.
Svåra symtom (dementia pugilistica)	Neurologiska	Grava parkinsonistiska symtom. Grav koordinationsstörning, ataxi. Pyramidala symtom, ofta spasticitet.
	Kognitiva	Minnesstörning. Grav mental förlångsamning. Påtagliga exekutiva symtom.
	Psykiatriska	Mental avtrubning med disinhibition. Aggressivitet och paranoida symtom.

Tabell III. Kliniska kriterier för kronisk traumatisk, boxningsrelaterad hjärnskada (CTBI-B) [6].

Klassificering	Definition	Exempel
Sannolik CTBI-B	A. En hjärnsjukdom med två eller fler av följande karakteristika: – demens, – cerebellär dysfunktion, – pyramidbanesyntom, – extrapyramidala symtom. B. Symtomen är inte förenliga med andra kända hjärnsjukdomar. C. Symtomen är förenliga med den kliniska bilden vid CTBI-B.	Demens med extrapyramidala symtom som vid parkinsonism, men med samtidig cerebellär dysfunktion som inte är förenlig med Parkinsons sjukdom.
Möjlig CTBI-B	Symtom som är förenliga med den kliniska bilden vid CTBI-B, men som även skulle kunna orsakas av andra kända hjärnsjukdomar.	Alzheimers sjukdom, Parkinsons sjukdom, primär cerebellär degeneration.
Inte sannolik CTBI-B	Symtom som inte är förenliga med den kliniska bilden vid CTBI-B, och som kan förklaras av andra orsaker än hjärntrauma.	Cerebrovaskulär sjukdom, multipel skleros, hjärntumör, ärftliga neurologiska sjukdomar.

till ett hjärntrauma utan uppträder efter proffsboxningskarriären kan diagnosen vara svår att ställa. Ett sannolikt samband med boxning måste fastslås för att ställa diagnosen. Jordan och medarbetare menar i ett förslag till diagnostiska kriterier att CTBI-B är en uteslutningsdiagnos där symtomen inte kan tillskrivas annan känd sjukdomsprocess [6]. Kriterierna för diagnosen delas in i sannolik, möjlig och inte sannolik CTBI-B [6] (Tabell III).

Hjärnabbildning. På datortomografi (DT) och magnetisk resonanstomografi (MRT) kan akuta hjärnskador vid boxning, t ex subduralhematom (Figur 2 [upp till höger]) diagnostiseras. Vid CTBI-B är de vanligaste fynden på DT och MRT en ospecifik kortikal och/eller cerebellär atrofi (Figur 2 [ned till vänster]), vidgade ventrikler och fynd av cavum saepti pellucidi (CSP) [32]. I den största DT-studien, som inkluderade 338 proffsboxare, fann man måttlig atrofi hos 7 procent och lätt atrofi hos 22 procent [21]. Mer än lätt atrofi är således ett ovanligt fynd. Även med MRT är det vanligaste fyndet hos professionella boxare en ospecifik atrofi [33]. Värdet av DT och MRT vid utvärdering av kronisk hjärnskada hos boxare är således begränsat.

Saeptum pellucidum består av två tunna vävnadsskikt som bildar den mediala väggen mellan sidoventriklarna. Under fosterlivet är vävnadsskikten separerade, men sammanlöds före födseln eller under barndomen. Med cavum saepti pellucidi avses en hålbildning mellan vävnadsskikten med inträde av likvor (Figur 2 [ned till höger]). Prevalensen av CSP i befolkningen varierar mellan olika studier, men den är sanno-

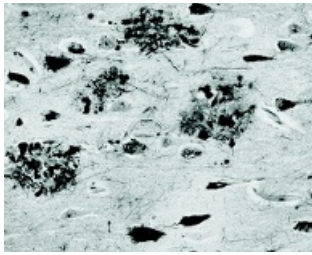
likt cirka 5 procent [34]. Flera studier har visat att förekomst av CSP är överrepresenterad hos professionella boxare, där prevalensen är 10–20 procent [32], och ses framför allt tillsammans med generell atrofi. Emellertid finns det ingen studie som funnit ett signifikant samband mellan CSP och kliniska symtom [32], och vissa forskare har därför ställt frågan om CSP är en medfödd anomali utan klinisk signifikans [35, 36].

Hos amatörboxare har man varken med DT eller med MRT funnit någon ökad förekomst av atrofi eller CSP, oavsett boxarnas knockouthistoria eller exponering för slag mot huvudet [37–39].

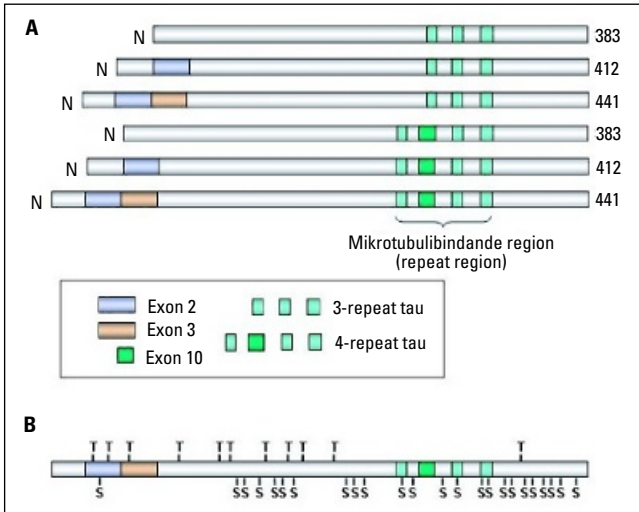
Neuropatologi och neurokemi. I studien »The aftermath of boxing« beskrev Corsellis och medarbetare [40] neuropatologiska förändringar hos boxare, inkluderande neurofibrillära tangles i mediala temporalkortex, cerebellär atrofi och glios, neuronförlust med hypopigmentering i substantia nigra samt CSP. Förutom denna studie finns endast ett fåtal studier av neuropatologin vid CTBI-B; man finner dock där olika kombinationer av de förändringar Corsellis beskrev [41–43].

Förekomst av tangles vid CTBI-B har verifierats i flera studier [43–45] och har beskrivits hos professionella boxare redan i 20-årsåldern [46]. Tangles bildas i nervcellernas cytoplasma (Figur 3) och består av trådformade proteinaggregat av hyperfosforylerat tau [47]. Det finns sex olika isoformer av tau och ett flertal aminosyror som kan fosforyleras (Figur 4). Tau stabiliserar mikrotubuli i nervcellernas axoner, vilket är av stor betydelse för axonal transport och därmed för nervceller-

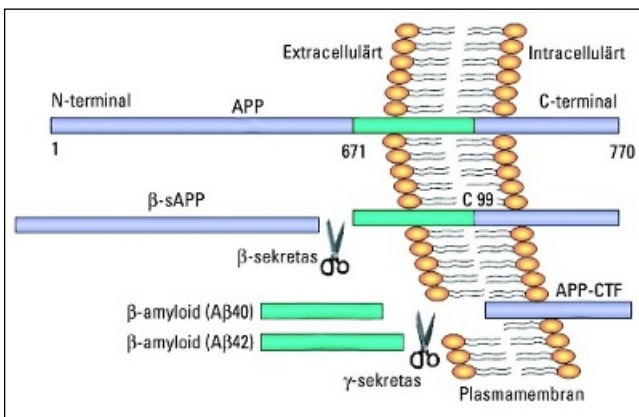
FOTO: NENAD BOGDANOVIC



Figur 3. Histologiskt snitt (Bielschowsky-färgning) av kortex hos patient med Alzheimers sjukdom, snittet visar de karakteristiska förändringarna senila plack och neurofibriller.



Figur 4. Schematisk bild av tau-protein.
A. De sex isoformerna av tau, som bildas via alternativ mRNA-splitsning. Variationen mellan isoformerna beror på dels om exon 2 och 3 av tau-genen uttrycks till färdigt protein eller inte, dels om det finns 3 eller 4 mikrotubulibindande regioner (beroende på om exon 10 uttrycks eller inte). Antal aminosyror på respektive isoform finns angivet.
B. Hyperfosforylerat tau-protein. Tau har flera aminosyror som kan fosforyleras, antingen serin (S) eller treonin (T), vilka är markerade.



Figur 6. Metabolism av amyloidprekursorprotein (APP) med bildning av β -amyloid. APP är förankrat i plasmamembranet och har en lång extracellulär del och en kortare intracellulär del. β -amyloidomänen börjar strax utanför plasmamembranet. Vid bildning av β -amyloid klyvs APP först av β -sekretas (BACE1), varvid den extracellulära delen av APP (β -sAPP) utsöndras. I nästa steg klyvs APP av γ -sekretas, ett komplex av flera samverkande proteiner, varvid fri β -amyloid bildas. Det C-terminala fragmentet av APP (APP-CTF) metaboliseras i cellen. Det aktiva enzymet i γ -sekretaskomplexet kallas presenilin. I figuren visas också de två viktigaste isoformerna av β -amyloid, $A\beta_{40}$ och $A\beta_{42}$.

nas funktion. Hyperfosforylerat tau har försämrad funktion och får också en benägenhet att aggregera och bilda tangles. Tangles är ett karakteristiskt fynd vid Alzheimers sjuk-

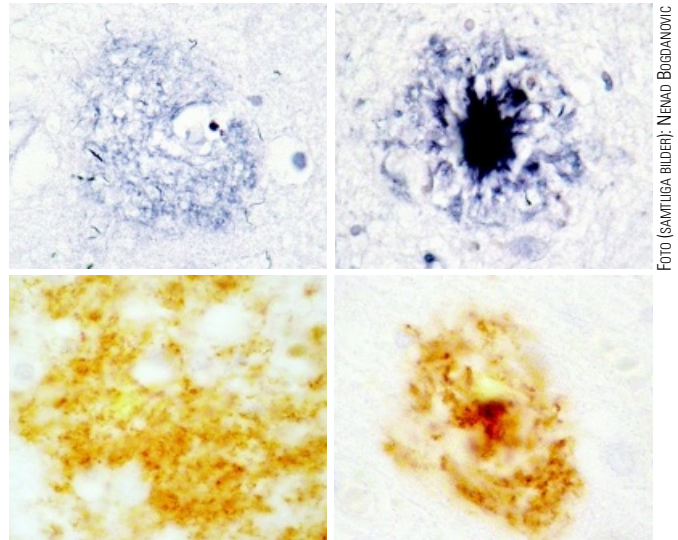


FOTO (SAMTLIGA BILDER): NENAD BOGDANOVIC

Figur 5. Histokemi (Gallyas' färgning) av kortex: (upp till vänster) diffust plack respektive (upp till höger) neuritiskt plack. Immunhistokemi med antikropp mot $A\beta_{42}$ av kortex: (ned till vänster) diffust plack respektive (ned till höger) neuritiskt plack.

dom men finns också vid flera andra hjärnsjukdomar [48]. Tangles vid CTBI-B är både strukturellt och neurokemiskt identiska med dem vid Alzheimers sjukdom, och de består av hyperfosforylerat [45] och ubikvitinerat [49] tau, med samma typ av fosforylering och samma förhållande mellan 3- och 4-repeat tau [43]. Dock är det olika populationer av kortikala pyramidala neuron som drabbas av tangles: vid CTBI-B drabbas neuron i de ytliga lagren av neokortex, vid Alzheimers sjukdom både de ytliga och de djupa lagren [42].

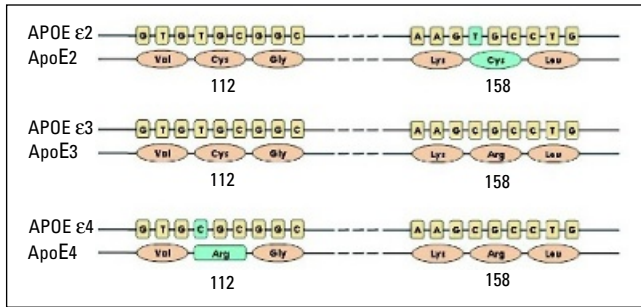
I studien »The occult aftermath of boxing« [44] kunde man med immunhistokemi påvisa utfällning av β -amyloid till senila plack, vilka annars anses vara patognomona för Alzheimers sjukdom (Figur 3). Det finns olika former av plack: »diffusa plack« antas vara ett förstadium bestående endast av aggregerad β -amyloid (Figur 5), medan »neuritiska« eller »klassiska« plack består av en central kärna av hårdare aggregerad β -amyloid omgiven av degenererade neuriter samt astrocyter och mikroglia (Figur 5).

β -amyloid bildas från ett moderprotein kallat amyloidprekursorprotein (APP) (Figur 6). Det bildas olika varianter av β -amyloid med antingen 40 ($A\beta_{40}$) eller 42 ($A\beta_{42}$) aminosyror (Figur 6). Normalt bildas mest $A\beta_{40}$, medan $A\beta_{42}$ är den dominerande formen i senila plack, eftersom det är mer hydrofobt och därmed har en tendens att aggregera.

Utfällning av β -amyloid till »diffusa« plack vid CTBI-B har verifierats i senare studier [45]. Endast en mindre andel av placken vid CTBI-B är »neuritiska« [45]. Alla fall av CTBI-B har inte plack, och vissa fall kan ha lokala plackanhopningar [42]. Liksom vid Alzheimers sjukdom ses även inlagring av β -amyloid i kortikala och leptomenigeala blodkärl vid CTBI-B [45, 50].

På likartat sätt har man i flera studier funnit utfällning av β -amyloid till diffusa plack i kortex hos personer som överlevt ett akut allvarligt skalltrauma men som dött i efterförloppet, även hos yngre personer [51-53]. Utfällning av β -amyloid kommer mycket tidigt efter traumat [16] och ses både i mediala temporalloben och i kortex [51-53], dvs samma regioner som vid Alzheimers sjukdom. Precis som vid Alzheimers sjukdom är det framför allt $A\beta_{42}$ som fälls ut till plack [54].

Likvoranalyser. Det finns inga studier av likvorförändringar hos boxare. Efter akut allvarligt hjärntrauma ses dock en kraf-



Figur 7. Figuren visar de tre allelerna (genvarianterna) av APOE-genen och motsvarande isoformer (proteinvarianter) av ApoE. På respektive allel ses 3 kodoner i DNA-kedjan och respektive aminosyror runt de två positioner som varierar mellan APOE-allelerna. Variationen mellan APOE-allelerna beror på ett basutbyte i kodonerna motsvarande aminosyra 112 och 158.

tig ökning av tau i ventrikellikvor dagarna efter traumat [55-57]. Denna ökning antas avspegla den akuta skadan på nervceller vid traumat.

I studier där man följt nivån av Aβ₄₂ i ventrikellikvor i akutfasen efter trauma har man i de flesta fall [55, 58, 59], men inte alla [57], funnit en markant ökning den första veckan efter trauma, med normalisering de följande veckorna [55, 58, 59], liksom en markant ökning av APP [59]. Ökningen av APP och β-amyloid i likvor efter hjärntrauma antas avspegla den ökning som ses i hjärnvävnad.

Sårbarhetsgener. Apolipoprotein E (ApoE) finns på ytan av lipoproteiner och deltar i kolesterolomsättningen, där det fungerar som ligand till specifika apoE-receptorer, vilket leder till upptag av lipoproteiner i cellerna. ApoE bildas även i hjärnan, där det har en central roll vid reparation och ombyggnad av nervceller och synapser efter skador i nervsystemet [60, 61].

Det finns tre olika alleler (APOE ε₂, ε₃ och ε₄) av APOE-genen som kodar för motsvarade tre isoformer (ApoE₂, ApoE₃ och ApoE₄) (Figur 7). APOE ε₃ är den vanligaste allelen i befolkningen. APOE ε₄-allelen är en stark riskfaktor för Alzheimers sjukdom, risken att insjukna är 3–4 gånger större hos personer med en APOE ε₄-allel och 8–10 gånger större hos dem med två APOE ε₄-alleler än hos personer som saknar APOE ε₄-allelen [62].

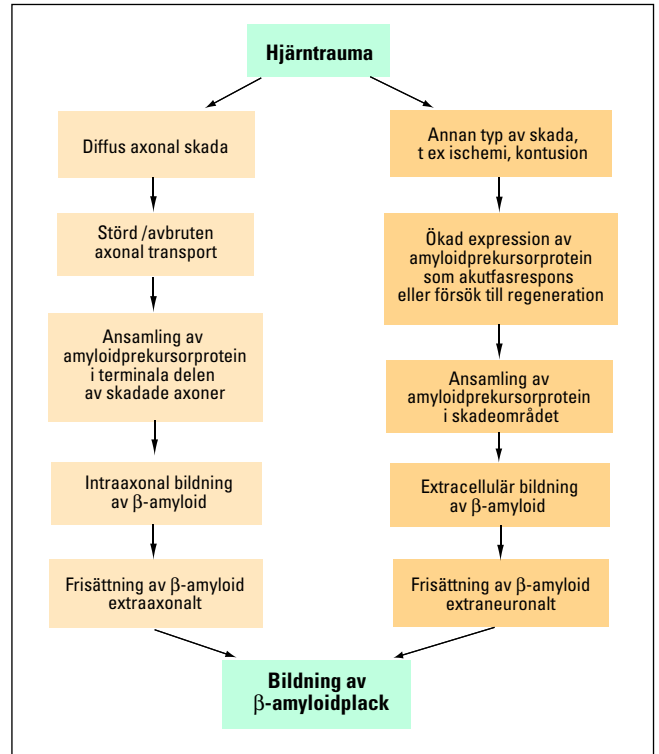
ApoE₄ har sämre effekt än ApoE₃ vid regenerationsprocesser efter skador i nervsystemet [60, 61]. Jordan och medarbetare studerade därför sambandet mellan APOE ε₄-allelen och CTBI-B och fann att APOE ε₄ var associerad med ökad allvarlighetsgrad av CTBI-B hos boxare som utsatts för hög exponering, vilket antyder att den hjärnskada som kan uppkomma vid boxning kan vara genetiskt predisponerad [26].

Detta fynd stöds av att man på likartat sätt funnit att personer med APOE ε₄-allelen har sämre prognos efter akut traumatisk hjärnskada [63-66] och att det finns en tiofaldigt, synergistiskt ökad risk för Alzheimers sjukdom hos individer med traumatisk hjärnskada och bärarskap av APOE ε₄ [67]. APOE ε₄-allelen leder även till mer uttalad deposition av β-amyloid i kortex efter akut traumatisk hjärnskada [68, 69].

I djurmodeller har man visat att APOE-knockoutmöss (som saknar APOE-genen) har nedsatt återhämtning efter akut hjärntrauma [70], och man har kunnat verifiera att transgena möss med den humana APOE ε₄-allelen har betydligt mer utfällning av β-amyloid än möss med den humana APOE ε₃-allelen efter experimentellt hjärntrauma [71].

CTBI-B och Alzheimers sjukdom – samma andas barn?

Litteraturen talar för att såväl akut traumatisk hjärnskada som CTBI-B leder till neurokemiska förändringar liknande dem vid



Figur 8. Hypoteser om patofysiologiska mekanismer vid bildning av senila plack efter hjärntrauma.

Alzheimers sjukdom, och att samma sårbarhetsgen (APOE) är av betydelse för CTBI-B och Alzheimers sjukdom. Ett flertal epidemiologiska studier har också visat att tidigare hjärntrauman är en tydlig riskfaktor för Alzheimers sjukdom [72]. Vad är då känt om APP och β-amyloid (de proteiner som anses vara centrala vid Alzheimers sjukdom) vid hjärntrauma?

Även under normala förhållanden transporteras APP [73, 74] liksom BACE1 och presenilin [75], de enzymer som klyver ut β-amyloid från APP, via axonal transport till synapserna. APP-klyvning med produktion av β-amyloid kan också ske i axonerna [76].

Humanstudier har visat att APP ansamlas i neuron och axoner efter hjärntrauma med axonal skada [12, 16, 77-79] redan några timmar efter traumat [80]. Ackumulering av APP i axoner ses även vid så lätt trauma som hjärnskakning [81]. Ackumuleringen av APP med β-amyloidproduktion i de skadade axonerna följs av en utsvämning av β-amyloid i vävnaden med plackbildning runt skadade axoner [82]. Liksom vid Alzheimers sjukdom är det framför allt Aβ₄₂ som fälls ut i placken efter hjärntrauma [51, 53, 54].

Dessa fynd stöds av experimentella djurstudier, där man efter hjärntrauma med DAI funnit en ansamling av APP, BACE1 och presenilin i de svullna axonändarna i skadade regioner, vilken kvarstår lång tid efter traumat [17, 83, 84]. Efter hjärntraumat ses även ansamling av β-amyloid såväl intracellulärt i nervcellerna i kortex och hippocampus [85] som i de skadade axonändarna [17, 83], med plackbildning som följd [17, 83]. Även lindrigt upprepat hjärntrauma, liknande det vid CTBI-B, ökar både produktionen och depositionen av β-amyloid i kortex [86].

Dessa resultat talar för att den störda axonala transporten leder till en ansamling av APP och dess enzymer, vilken leder till lokalt ökad APP-metabolism med produktion av β-amyloid som läcker från de skadade axonändarna till den omgivande vävnaden, där den aggregerar till plack [12, 16, 78] (Figur 8).

Finns det andra stöd för att axonal skada leder till ansam-

ling av APP med ökad β -amyloidproduktion? Den så kallade gracile axonal dystrophy (GAD)-musen får tidigt en axonal degeneration av tractus gracilis i medulla oblongata och ryggmärgen [87] orsakad av en deletion i genen för ubiquitin-karboxiterminalhydrolas (UchL-1) [88]. Hos denna mus ses en reaktiv APP-ökning och ansamling i neuron vid fyra veckors ålder, följt av APP- och β -amyloidökning vid nio veckors ålder [87], vilket stöder att en axonal skada leder till ökad β -amyloidbildning.

APP har en viktig fysiologisk funktion vid utväxt av nervskott, bildning av synapser och regeneration efter skador i nervsystemet [89]. Ökning av APP leder till axonal »sprouting« [90], vilket gynnar nervcellernas överlevnad efter axonal skada [91]. En reaktiv ökning av APP och BACE1 med ökad produktion av β -amyloid i kortex och hippocampus kan dock ses även efter andra typer av nervcellsskada såsom ischemi [92-97]. APP-ökning med β -amyloidutfällning ses även i randzonen av cerebrala infarkter [98, 99]. Förutom DAI är ischemiska skador vanligt förekommande efter traumatisk hjärnskada, varför sannolikt flera olika mekanismer kan samverka till APP-ökningen och β -amyloidutfällningen efter hjärntrauma (Figur 8). Ytterligare en sådan mekanism har föreslagits vara en akutfasreaktion med inflammation som svar på skadan [53].

CTBI-B hos proffsboxare – men inte hos amatörboxare

En genomgång och sammanställning av litteraturen om hjärnskador vid boxning visar att det förutom akuta hjärnskador, t ex subduralhematom, direkt relaterade till en match finns starka belegg för att boxning även kan leda till kroniska hjärnskador.

Denna typ av hjärnskador har benämnts på ett flertal sätt, t ex »punch drunk« och »dementia pugilistica«, men den vanligaste termen idag är »chronic traumatic brain injury associated with boxing« (CTBI-B). CTBI-B är direkt kopplat till antal slag mot huvudet som boxaren utsatts för under sin karriär. Prevalensen av CTBI-B var förr cirka 20 procent bland proffsboxare, men den är idag sannolikt lägre, eftersom proffsboxare går färre matcher.

Det finns inga säkra stöd i litteraturen för att amatörboxning leder till ens lättare former av CTBI-B, sannolikt på grund av det regelverk som syftar till att minska risken för hjärnskador, framför allt med färre ronder. Det är idag helt okänt i vilken omfattning andra kampsporter, t ex kick-boxning och K1, där även sparkar mot huvudet är tillåtna, leder till CTBI-B.

Den kliniska bilden vid CTBI-B varierar påtagligt från fall till fall, men är ofta en kombination av parkinsonism, ataxi och kognitiva och emotionella symtom. Förutom klinisk undersökning finns det idag inga metoder att påvisa CTBI-B eller att följa den hjärnskada som kan uppstå efter en proffsboxningsmatch. Exempelvis ses endast ospecifika förändringar på DT eller MRT.

En viktig skademekanism vid CTBI-B är sannolikt s k diffus axonal skada. Intressant ur patofysiologisk synvinkel är de likheter mellan de neuropatologiska och neurokemiska förändringar som ses vid CTBI-B, akut hjärntrauma och Alzheimers sjukdom, med bildning av neurofibriller och utfällning av β -amyloid till plack. Detta talar för likheter i patofysiologin mellan dessa åkommor.

Boxning och andra kampsporter innebär ett flertal ronder för boxaren, men kan alltså också bli en rond för doktorn.

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Olof Johansson, Redbergslids boxningsklubb, har bidragit med kritisk granskning av manuskriptet. Nenad Bogdanovic, Karolinska institutet, Stockholm, Olle Ekberg, Universitets-

sjukhuset MAS, Malmö, och Robert Zimmerman, New York Presbyterian Hospital, New York, har bidragit med bilder.

Referenser

- Unterhamscheidt F. A neurologist's reflections on boxing. I: Impact mechanics in boxing and injuries other than central nervous system damage. *Rev Neurol* 1995; 23:661-74.
- Unterhamscheidt F. A neurologist's reflections on boxing. II. Acute and chronic clinical findings secondary to central nervous system damage. *Rev Neurol* 1995; 23:833-46.
- Laurer HL, Bareyre FM, Lee VM, Trojanowski JQ, Longhi L, Hoover R, et al. Mild head injury increasing the brain's vulnerability to a second concussive impact. *J Neurosurg* 2001;95:859-70.
- Meythaler JM, Peduzzi JD, Eleftheriou E, Novack TA. Current concepts: diffuse axonal injury-associated traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2001;82: 1461-71.
- Chen XH, Siman R, Iwata A, Meaney DF, Trojanowski JQ, Smith DH. Long-term accumulation of amyloid-beta, beta-secretase, presenilin-1, and caspase-3 in damaged axons following brain trauma. *Am J Pathol* 2004;165:357-71.
- Jordan BD, Jahre C, Hauser WA, Zimmerman RD, Zarrelli M, Lipsitz EC, et al. CT of 338 active professional boxers. *Radiology* 1992;185:509-12.
- Mendez MF. The neuropsychological aspects of boxing. *Int J Psychiatry Med* 1995;25:249-62.
- Jordan BD, Relkin NR, Ravdin LD, Jacobs AR, Bennett A, Gandy S. Apolipoprotein E epsilon4 associated with chronic traumatic brain injury in boxing. *JAMA* 1997;278:136-40.
- Haglund Y, Persson HE. Does Swedish amateur boxing lead to chronic brain damage? 3. A retrospective clinical neurophysiological study. *Acta Neurol Scand* 1990; 82:353-60.
- Rutherford A, Stephens R, Potter D. The neuropsychology of heading and head trauma in Association Football (soccer): a review. *Neuropsychol Rev* 2003;13: 153-79.
- Haglund Y, Bergstrand G. Does Swedish amateur boxing lead to chronic brain damage? 2. A retrospective study with CT and MRI. *Acta Neurol Scand* 1990;82: 297-302.
- Corsellis JA, Bruton CJ, Freeman-Browne D. The aftermath of boxing. *Psychol Med* 1973;3:270-303.
- Schmidt ML, Zhukareva V, Newell KL, Lee VM, Trojanowski JQ. Tau isoform profile and phosphorylation state in dementia pugilistica recapitulate Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol (Berl)* 2001;101:518-24.
- Roberts GW, Allsop D, Bruton C. The occult aftermath of boxing. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53:373-8.
- Olsson A, Csajbok L, Ost M, Hoglund K, Nylen K, Rosengren L, et al. Marked increase of beta-amyloid(1-42) and amyloid precursor protein in ventricular cerebrospinal fluid after severe traumatic brain injury. *J Neurol* 2004;251:870-6.
- Sheng JG, Price DL, Koliatsos VE. The beta-amyloid-related proteins presenilin 1 and BACE1 are axonally transported to nerve terminals in the brain. *Exp Neurol* 2003;184:1053-7.
- Smith DH, Chen XH, Iwata A, Graham DI. Amyloid beta accumulation in axons after traumatic brain injury in humans. *J Neurosurg* 2003;98:1072-7.
- Blasko I, Beer R, Bigl M, Apelt J, Franz G, Rudzki D, et al. Experimental traumatic brain injury in rats stimulates the expression, production and activity of Alzheimer's disease beta-secretase (BACE-1). *J Neural Transm* 2004;111:523-36.
- Uryu K, Laurer H, McIntosh T, Pratico D, Martinez D, Leight S, et al. Repetitive mild brain trauma accelerates Abeta deposition, lipid peroxidation, and cognitive impairment in a transgenic mouse model of Alzheimer amyloidosis. *J Neurosci* 2002;22:446-54.
- Ichihara N, Wu J, Chui DH, Yamazaki K, Wakabayashi T, Kikuchi T. Axonal degeneration promotes abnormal accumulation of amyloid beta-protein in ascending gracile tract of gracile axonal dystrophy (GAD) mouse. *Brain Res* 1995;695:173-8.



Läkartidningens elektroniska arkiv
<http://larkiv.lakartidningen.se>
 är artikeln kompletterad med fullständig referenslista



=artikeln är referentgranskad

SUMMARY

The clinical symptomatology and pathogenic mechanisms of chronic traumatic brain injury associated with boxing (CTBI-B) is reviewed. This syndrome is also known as »punch drunk syndrome« or »dementia pugilistica«. Since even milder forms of CTBI-B are rare among amateur boxers, we make a distinction between amateur and professional boxing throughout the review. Focus is also set on the interesting similarities in neurochemical changes and pathogenic mechanisms between CTBI-B, acute traumatic brain injury (e.g. road traffic accidents) and Alzheimer's disease.

Kaj Blennow, Cornel Popa, Abdullah Rasulzada, Lennart Minthon, Anders Wallin, Henrik Zetterberg

Correspondence: Kaj Blennow, kliniskt neurokemiska laboratoriet, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Mölndal, SE-431 80 Mölndal, Sweden
kaj.blennow@neuro.gu.se